Nota Técnica 56139

Data de conclusão: 26/11/2021 16:13:32

Paciente

Idade: 27 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 56139

CID: G43.1 - Enxaqueca com aura [enxaqueca clássica]

Diagnóstico: Enxaqueca com aura (enxaqueca clássica)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ERENUMABE

Via de administração: SC

Posologia: erenumabe 70mg/ml solução injetável. Aplicar 01 ampola, subcutânea, 1x/mês, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ERENUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Embora não exista alternativa com mecanismo de ação similar disponível pelo SUS, há inúmeras opções terapêuticas disponíveis

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ERENUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.746,46

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ERENUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ERENUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Erenumabe é um um anticorpo monoclonal humano que age inibindo o receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (do inglês, calcitonin gene-related peptide ou CGRP) (10). A fisiopatologia da enxaqueca associa-se a uma disfunção neuronal primária causadora de uma sequência de mudanças intra e extracranianas, denominada de depressão alastrante, que consiste em uma onda de despolarização neuronal e glial autopropagada que se espalha pelo córtex cerebral ativando aferências do nervo trigêmeo (2,11–13). A ativação do nervo trigêmeo leva a alterações inflamatórias nas meninges e, com isso, à dor de forte intensidade com as características da migrânea. O CGRP é um potente vasodilatador que parece mediar a transmissão da dor trigeminovascular dos vasos intracranianos para o sistema nervoso central. Nessa linha, sabe-se que a infusão de CGRP pode desencadear crises de cefaleia em pacientes com diagnóstico prévio de migrânea e que fármacos analgésicos (como sumatriptanos) podem normalizar os níveis séricos de CGRP em pacientes com enxaqueca (14,15).

Ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo-cego, multicêntrico e internacional avaliou a eficácia de erenumabe em pacientes com diagnóstico de enxaqueca crônica (16,17). Nesse caso, comparou-se três grupos: erenumabe 140 mg (n=190), erenumabe 70 mg (n=191) e placebo (n=286) aplicados por via subcutânea mensalmente. A maioria dos participantes apresentou enxaqueca crônica refratária a tratamentos profiláticos prévios (492 de 667 participantes). Após 3 meses de seguimento, erenumabe 140 mg mostrou-se mais eficaz do que erenumabe 70 mg e do que placebo, especialmente no subgrupo com refratariedade a tratamentos prévios. Ou seja, 38,5% dos participantes em uso de erenumabe 140 mg exibiram redução de 50% ou mais do número médio de dias mensais de enxaqueca comparado com 34,8% dos participantes utilizando erenumabe 70 mg e com 15,3% dos participantes em uso de placebo. Independentemente da dose utilizada, metade dos participantes cuja enxaqueca crônica foi refratária a tratamentos profiláticos prévios apresentou algum evento adverso. Os eventos adversos, contudo, raramente acarretaram descontinuação do tratamento.

Publicada em 2020, revisão sistemática e metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia de anticorpos monoclonais anti-CGRP, como o erunumabe, no manejo de enxaqueca episódica e crônica (18). Foram incluídos 14 estudos, somando 8.075 participantes com diagnóstico de migrânea episódica, bem como 6 estudos, totalizando 5.292 participantes com diagnóstico de migrânea crônica. Em comparação com o placebo, verificou-se que anticorpos monoclonais CGRP reduzem 1,5 dia de migrânea episódica ao mês e 2,2 dias de migrânea crônica ao mês. Estimou-se que 66% da eficácia dos anticorpos monoclonais anti-CGRP no tratamento de enxaqueca seja decorrente de efeitos contextuais - entre eles, o efeito placebo. Efeitos contextuais são de suma importância no tratamento da dor. Sabe-se que tratamentos invasivos - que, por exemplo, exigem aplicações subcutâneas - possuem maior efeito contextual quando comparados a opções terapêuticas menos invasivas (19). Além disso, não há comparações de erenumabe com medicamentos ativos, somente com placebo.

Publicada em 2019, outra revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia de anticorpos monoclonais anti-CGRP no tratamento de migrânea episódica e crônica também mostrou benefício discreto, mas estatisticamente significativo, do tratamento (20). Destacou-se também que o benefício obtido diminui gradualmente do primeiro (RR=1,99,

95%IC 1,59-2,49) ao terceiro mês (RR=1,48, 95%IC 1,26-1,75) de tratamento

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução de 2,2 dias de migrânea crônica ao mês em comparação com placebo

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ERENUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável porque:

1. erenumabe mostrou benefício discreto no manejo de migrânea, com redução de cerca de 2 dias de dor ao mês e possibilidade de diminuição de eficácia no decorrer do tempo.

2. embora a migrânea do caso em tela não tenha exibido melhora importante em tratamento com múltiplos fármacos, seguem existindo alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS.

3. ainda que o caso em tela tivesse esgotado as alternativas disponíveis pelo SUS, não há estudos mostrando a superioridade do erenumabe frente às alternativas terapêuticas disponíveis no SUS. Dessa forma, não se pode afirmar que o uso de erenumabe trará resultados superiores aos obtidos com os fármacos disponíveis pelo SUS.

4. apesar de se tratar de uma decisão isolada, deve-se ponderar o impacto orçamentário da utilização de erenumabe no manejo de migrânea, mesmo que refratária a tratamentos prévios. Por exemplo, em 2006, estudo de base populacional estimou que a migrânea acomete 10,7% da população de Pelotas (306.193 habitantes) (22). Apenas em Pelotas, se 2% das 32.763 pessoas com diagnóstico de enxaqueca necessitarem de tratamento profilático e se, dentre elas, 25% mostrar-se refratária ao tratamento inicial, tem-se que aproximadamente 165 pelotenses poderão demandar judicialmente erenumabe, representando o custo anual de R$ 3.546.199,80. Nessa linha, é digno de nota que uma agência de país de alta renda, como o Reino Unido, não recomendou a incorporação desse tratamento.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Jonathan H Smith. Preventive treatment of migraine in adults. Walth MA UpToDate. 2020;
2. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. In ę Thieme Medical Publishers; 2010. p. 120–30.

3. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012;16(1):86–92.
4. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The A merican H eadache S ociety Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. Headache J Head Face Pain. 2015;55(1):3–20.
5. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care. J Headache Pain. 2019;20(1):1–52.
6. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346(4):257–70.
7. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci. 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
8. Giacomozzi ARE, Vindas AP, Junior AA da S, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA de P, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(7):478–86.
9. Sociedade Brasileira de Cefaléia. Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia: Recomendações para tratamento profilático da migrânea. [Internet]. Sociedade Brasileira de Cefaléia. 2002 [citado 28 de março de 2021]. Disponível em: https://sbcefaleia.com.br/diretrizes.php
10. Markham A. Erenumab: First global approval. Drugs. 2018;78(11):1157–61.
11. Cutrer FM, Bajwa Z, Sabahat A. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. Date Online. 2020;
12. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. J Neurosci. 1993;13(3):1167–77.
13. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. Nat Med. 2002;8(2):136–42.
14. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc. 1993;33(1):48–56.
15. Goadsby P, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc. 1990;28(2):183–7.
16. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2018;38(10):1611–21.
17. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: interim analysis of an ongoing open-label study. Neurology. 2017;89(12):1237–43.
18. Forbes RB, McCarron M, Cardwell CR. Efficacy and Contextual (Placebo) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic Review and Meta-analysis. Headache J Head Face Pain. 2020;
19. Zou K, Wong J, Abdullah N, Chen X, Smith T, Doherty M, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2016;75(11):1964–70.
20. Huang I, Wu P-C, Lin E-Y, Chen C-Y, Kang Y-N. Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Mol Sci. 2019;20(14):3527.

21. National Institute for Health and Care Excellence. Erenumab for preventing migraine [ID1188] [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/final-appraisal-determination-document
22. Pahim LS, Menezes A, Lima R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. Rev Saúde Pública. 2006;40:692–8.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica neurologista (Evento 1, LAUDO10, Página 1), a parte autora, com 25 anos de idade, possui diagnóstico de enxaqueca crônica desde a adolescência. Apresenta quadro de dor de cabeça associada a náusea, vômito, alterações visuais e intolerância a cheiros, luz e som. Realizou tratamento profilático prévio com amitriptilina 50 mg ao dia, duloxetina 30 mg ao dia, ácido valpróico 250 mg ao dia e propranolol 50 mg ao dia, interrompidos por eficácia parcial ou por eventos adversos intoleráveis (sonolência, ganho ponderal, síncope e bradicardia). Atualmente, está em tratamento com topiramato 25 mg ao dia. Segue, contudo, com cerca de 15 crises por mês, manejadas com analgésicos. Nesse contexto, pleiteia o medicamento erenumabe para uso subcutâneo mensal.
Migrânea (ou enxaqueca) é uma condição bastante comum: acomete 17% das mulheres e 6% dos homens (1,2). Traduz-se em cefaleia (dor de cabeça) de forte intensidade, geralmente associada à náusea e agravada por exposição à luz, sons e esforço físico (2). Pacientes que apresentam até 14 dias de cefaleia por mês são diagnosticados com migrânea episódica, enquanto que, se igual ou superior a 15 dias de cefaleia ao mês, corresponde à migrânea crônica (3).
O tratamento para a migrânea pode ser agudo ou preventivo. O tratamento agudo, também chamado de sintomático ou abortivo, consiste no manejo dos episódios de dor com analgésicos, enquanto que o tratamento crônico, profilático ou preventivo, é uma medida voltada à prevenção de novas crises (4). Beneficiam-se de tratamento profilático pacientes com migrânea frequente ou duradoura - ou seja, mais de quatro episódios de dor por mês ou dores de cabeça que duram mais de 12 horas; com crises de migrânea que gerem importante prejuízo em qualidade de vida a despeito do tratamento agudo apropriado; e com contraindicações, efeitos adversos ou falha de terapias agudas (1).
Para o tratamento profilático, diretrizes internacionais recomendam amitriptilina, venlafaxina, betabloqueadores (metoprolol ou propranolol) ou topiramato (1,5). Recomenda-se também verapamil, flunarizina, candesartana, valproato de sódio e gabapentina. Ademais, frisa-se a importância da promoção de alterações do estilo de vida, como atividades físicas, medidas de higiene do sono e alimentação balanceada. Sabe-se que 25% dos pacientes não apresentarão resposta ao tratamento inicial (6). Nesses casos, sugere-se mudar para outra medicação recomendada como primeira linha de tratamento (1,5,7).